



Д. А. Гонцарюк, Т. Н. Христич, Я. М. Телеки

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Хронический панкреатит в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом: возможные общие механизмы развития

В статье показана значимость хронического генерализованного низкоинтенсивного воспаления в развитии полиморбидности таких заболеваний, как хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет 2 типа. Также описаны механизмы развития и прогрессирования хронического низкоинтенсивного воспаления, имеющего место при всех трех заболеваниях, участие оксидативного стресса, системы антиоксидантной защиты, цитокинового звена, в том числе адипокинового, панкреатических пептидов, ряда кишечных регуляторных пептидов в развитии нарушений липидного и углеводного обмена у пациентов с данной полиморбидностью. Рассматривается необходимость дальнейших исследований с целью выработать рекомендации для клинической практики.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хроническое низкоинтенсивное воспаление, адипокины, кишечные регуляторные пептиды.

Поджелудочная железа принимает участие в процессах пищеварения, адаптации, являясь органом, осуществляющим как экзокринную, так и эндокринную функции благодаря наличию соответствующих гормонов и пептидов [18]. Подтверждение тому — исследования, указывающие на корреляционную зависимость между изменениями в деятельности ацинарных клеток и дисбалансом ее эндокринных функций.

Средствами регуляции при этом выступают гормоны, секретирующиеся поджелудочной железой (ПЖ): инсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный полипептид, рилизинг-фактор тиростимулирующего гормона, простагландины, эндогенные опиоидные гормоны и их предшественники. Некоторые из них паракринно регулируют деятельность экзо- и эндокринных.

Особого внимания заслуживает нейропептид Y, выделенный в 1982—1984 гг. как представитель семейства панкреатических пептидов. Необходимо отметить его высокое представительство (экспрессию) в кортикальной и гипоталамиче-

ской областях мозга, аркуатном ядре, клетках периферической нервной системы (постганглионарных синаптических волокнах), адипокинах, остеобластах, мегакариocyтах и тромбоцитах. Его центральное действие проявляется артериальной гипотензией, гипотермией, угнетением дыхания, липолизом за счет центральных механизмов. Периферическими проявлениями являются сужение мозговых сосудов, снижение либидо, липогенез, артериальная гипертензия. Кроме того, нейропептид Y постганглионарных синаптических нервов был определен в синовиальной ткани, а также в некоторых секретомоторных нейронах нервной системы кишечника. Он способен угнетать секрецию воды и электролитов в кишечнике. Следовательно, гормональная функция ПЖ, совместно с кишечными нейротрансмиттерами, несомненно, является звеном адаптационного комплекса организма, ответственного за изменения гомеостаза, в том числе при заболеваниях пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, влияющего на психоэмоциональную сферу [20].

В настоящее время наблюдается серьезный научный интерес к роли регуляторных кишечных

нейропептидов в когорте больных метаболическим синдромом (МС), ожирением. Наиболее изученными являются нейропептид Y, агутизависимый протеин, аларин, кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) и, возможно, галанин. Так, нейропептид Y и агутизависимый протеин (AgRP) — это 2 мощных эндогенных орексигенных пептида. Предполагается, что их совместная деятельность является одним из потенциальных механизмов формирования резистентности к лептину [24], а также, вероятно, играет важную роль в формировании ожирения, особенно у пациентов с синдромом склерокистозных яичников [33]. Характерно, что в когорте пациентов различного возраста с нервной анорексией и дефицитом массы тела между содержанием AgRP и способностью к обучению (что получило название «интеллектуальная гибкость») имеется устойчивая негативная взаимосвязь [29]. CART является основным мессенджером болевой чувствительности и анорексигенным пептидом, регулирующим пищевое поведение, термогенез, уровень аппетита [22], позитивно устойчиво коррелирует с количеством метаболических факторов риска, критериями МС, уровнем триглицеридов, постпрандиальной гипергликемией и негативно — с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности.

Галанин — низкомолекулярный орексигенный нейропептид, который широко представлен в коже, мозгу, сосудистой стенке, миокарде, щитовидной железе, тимусе и клетках костного мозга [34]. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей α) подавляют продукцию галанина и снижают экспрессию его рецепторов, что рассматривается, как один из ключевых механизмов анорексии и кахексии при различных воспалительных и онкозаболеваниях. Повышение экспрессии и циркулирующего уровня галанина зависит от уровня циркулирующих триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, соотношения эстерифицированных и неэстерифицированных жирных кислот в пищевом рационе и выявляется у пациентов с абдоминальным ожирением, МС, сахарным диабетом (СД) 2 типа и синдромом склерокистозных яичников [31]. Наряду с влиянием на состояние обмена веществ снижение галанина вызывает широкий спектр нарушений поведения, эмоциональной сферы, включая депрессии, психозы, болезнь Альцгеймера, что весьма важно учитывать в прогнозе у больных с полиморбидностью хронического панкреатита (ХП), ожирением и СД 2 типа.

В связи с этим, возможно, патологические и даже функциональные изменения в ней, характере-

ризуются метаболическими нарушениями, возникающими при сопутствующих хроническому панкреатиту ожирении и СД 2 типа, являясь общими механизмами. Так, недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически может проявляться нарушениями липидного и углеводного обменов. Они выявляются и при хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, остеопорозе, после операций на желудке, двенадцатиперстной кишке и ПЖ, при ожирении и других патологических состояниях [2, 6], а также при сочетанной патологии.

Наряду с известными патогенетическими аспектами развития хронического панкреатита роль некоторых из них изучена недостаточно, в частности, гормонов жировой ткани (адипокинов), хотя влияние отдельных из них на функциональное состояние, инфильтрацию ацинарных клеток ПЖ жировыми включениями (особенно при СД 2 типа) активно изучается в последние годы [26]. Не исключено, что адипокиновый механизм (в качестве цитокинового) может быть общим для развития патологических изменений в ПЖ при ХП, сочетающимся с метаболическим синдромом, СД 2 типа, ожирением. Это и определяет перспективность исследований. Именно они могут помочь в улучшении результатов профилактических мер и лечения указанной полиморбидности заболеваний.

К настоящему моменту известна роль хронического низкоинтенсивного генерализованного воспалительного процесса различной степени выраженности и локализации, где значение придают не только белкам острой фазы воспаления, но и роли цитокинового каскада (в том числе адипокинам), неконтролируемости пероксидации липидов и белков, инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии. Данные механизмы участвуют в развитии неалкогольной жировой болезни печени, ПЖ и требуют детального изучения при наличии сочетанного течения ХП с МС, ожирением и СД 2 типа.

Согласно теории активации хемокинов, патологические механизмы проявляются на уровне ацинарных клеток, где активируется трипсиноген и блок секреции ферментов. В дальнейшем при участии непанкреатической фосфолипазы А2 группы II (типа IV) усиливается выделение радикалов кислорода, способствуя развитию оксидативного стресса, повреждению мембран клеточных органелл и мембран ациноцитов, несомненно, определяя развитие деструкции [15]. При этом механизмы пероксидации липидов (ПОЛ) и окисной модификации белков (ОМБ) истощают внутриклеточные антиоксидантные системы,

уменьшают содержание восстановленного глутатиона, витаминов А, Е, С, влияют на перемещение ядерного фактора карра В в ядро [25]. Интенсивность развития данных реакций определяет характер ответа иммунной системы и клиническую симптоматику. Так, при остром процессе в течение одного часа отмечается транскрипция провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и межклеточных молекул адгезии с последующей внутриклеточной транскрипцией таких хемокинов, как моноцитхемотаксический белок-1, интерферон-индуцирующий белок.

Такие процессы при хроническом панкреатите часто протекают вяло, латентно, поэтому синдром стали называть синдромом хронической низкоинтенсивной воспалительной реакции с гистологической характеристикой по моноцитарно-инфильтративному воспалению. В связи с этим, по-видимому, обострения протекают без острой абдоминальной боли. К тому же распространенный или очаговый фиброз и атрофические процессы ограничивают развитие активации трипсина (возможно, из-за недостатка трипсиногена и структурных изменений в ПЖ) [11].

Важным можно считать выделение мононуклеарами фибронектина как в обострении, так и в ремиссии, вследствие чего фиброзирующий процесс персистирует. Многочисленные проспективные клинические исследования, указывающие на эволюцию болевого синдрома (от нарастающего до стабильного и даже отсутствующего) в связи с давностью заболевания 10–14 лет, являются тому подтверждением.

В развитии хронической низкоинтенсивной генерализованной реакции оксидативный стресс — это пусковой механизм, уменьшающий активность защитной функции антиоксидантной системы (АОС). Роль компонентов АОС защиты неоднозначна на разных этапах развития воспалительного процесса. На высоте обострения (воспаления) основная роль принадлежит плазменным компонентам АОС, в частности церулоплазмину, нейтрализующему перекиси, которые в излишке накапливаются в условиях острофазового ответа, и коррелирующему с уровнем С-реактивного белка (С-РБ), ИЛ-6. Мембранные антиоксиданты также принимают участие в регуляции ПОЛ, но на втором уровне защиты (в период снижения воспалительного процесса). Третья линия защиты представлена глутатионзависимыми ферментами [10]. Усиление процессов ПОЛ связано не только с аутолизом ткани ПЖ, но и с гипоксией, ишемией органа, стрессовыми ситуациями на фоне дефицита антиоксидантов [1]. В таких случаях возникает «порочный» круг:

гипоксия способствует дальнейшему усилению ПОЛ и ОМБ, увеличению модифицированной атерогенной фракции липопротеидов, ингибированию ферментов антиоксидантной защиты, что и усиливает гипоксические и ишемические изменения в органах и тканях [13]. Учитывая, что продукты ПОЛ изменяют синтез белков, проницаемость сосудистой стенки и характер воспалительной реакции, можно допустить возникновение неконтролируемой модификации белков, а потеря их биологической активности и накопление патологических метаболитов формируют метаболическую (эндогенную) интоксикацию, на что указывают и другие авторы [15, 27]. Она обуславливает множество внутриклеточных изменений, в частности процессы апоптоза [16]. Фибротические изменения развиваются в результате активации звездчатых клеток ПЖ, декретирующих большое количество протеинов внеклеточного матрикса (фибронектина, тубулина, ламинина, коллагенов I, III и IV типа, металлопротеиназ). Важно, что при панкреатических атаках и задержке или ослаблении процессов, регулирующих апоптоз, может распространяться и аутолиз.

Степень накопления вторичных метаболитов определяется клиническое течение сочетанных заболеваний, развитие осложнений и прогноз. При тяжелом течении ХП в центроацинарных клетках определяется ИЛ-8 и ядерный антиген мРНК-ENA78, в случае латентного и средней тяжести течения ХП алкогольной этиологии в ацинарной ткани экспрессируется протеин хемотаксиса моноцитов-1, являющийся мессенджером мРНК в центроацинарных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, макрофагах, Т-лимфоцитах, иногда в нервах (что характеризуется абдоминальной болью нарастающего характера и требует дифференциации с раком ПЖ) [19].

Согласно современным данным, одним из механизмов развития хронического низкоинтенсивного воспаления при ХП, МС, ожирении (как самостоятельном заболевании) считается постоянно повышенная концентрация С-РБ и других белков, регулирующих воспаление, контролируемое ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α [17]. С-РБ при ХП выполняет роль связывающего и регулирующего механизма, выступающего в качестве активирующего фактора многих неспецифических реакций, обеспечивая соответствующую симптоматику и клиническое течение (часто вялое), что может зависеть от различной биологической и физиологической активности С-РБ-пентамера и С-РБ-мономера, реализующих провоспалительную реакцию разными способами (быстрым и медленным) [17, 19].

На участие цитокинового механизма и С-РБ в патогенезе ожирения и СД 2 типа указывали В. М. Титов [17], Я. Ш. Шварц [21] и др. В. М. Титов (2008) выдвинул предположение, что индивидуальная разбросанность показателей С-РБ определяется соответствующими генами при наличии экзогенного или эндогенного патогенного фактора. Так, при варианте СС (в сравнении с фенотипом ТТ) уровень ИЛ-6 был в 2 раза, а ФНО- α — в 4 раза выше, что, по-видимому, и определяет остроту процесса. Однако концентрация С-РБ значительно повышалась при фенотипе ТТ. В развитии хронизации большая роль принадлежит способности С-РБ взаимодействовать с клетками иммунной системы, участвуя при этом в липидном обмене, что важно для объяснения механизмов развития атерогенной гиперлипидемии при МС, ожирении, СД 2 типа, гиперлипидемическом панкреатите или сочетанном течении ХП с данными заболеваниями [17].

Следует отметить, что ожирение в последние годы стали рассматривать как самостоятельный фактор развития ХП и рака ПЖ [7]. Основным механизмом считают хроническую генерализованную (системную) низкоинтенсивную воспалительную реакцию, в развитии и прогрессировании которой значительную роль играют адипокины, относящиеся к цитокинам [3, 12]. Процессы синтеза и секреция адипоцитокинов влияют на развитие МС, ожирения и СД 2 типа. Эту связь демонстрирует 9-кратное увеличение риска СД 2 типа у мужчин с индексом массы тела более 30 кг/м² [5]. Выделяется роль активации липолиза в адипокинах висцерального жира, влияющего на продукцию свободных жирных кислот, способствующих стеатозу как печени, так и (в ряде случаев) ПЖ. Считается, что гиперлипидемия, формирующаяся при ожирении, является фактором развития жировой инфильтрации ПЖ и стеатопанкреатита. Факторами риска считается также действие ряда лекарственных средств, алкоголя, декомпенсация параллельно протекающего СД 2 типа [23]. Доказано, что тяжелые формы ХП характерны для больных с ожирением, что, по мнению авторов, обусловлено дисбалансом деятельности иммунной системы и адипоцитокинами [7].

Патологическое ожирение тесно связано с инсулинорезистентностью [14], хроническим воспалением как на локальном, так и системном уровне, что трактуется в качестве звеньев патогенеза СД 2 типа.

Хроническое воспаление жировой ткани способствует дисфункции β -клеток ПЖ, снижению секреции инсулина и накоплению липидов в них. Жировая ткань является локусом воспале-

ния, где липополисахаридами активируются toll-подобные рецепторы (класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ), стимулируя продукцию провоспалительных системных цитокинов, формируя не только СД 2 типа, стеатопанкреатит, но и сердечно-сосудистую патологию [9].

Установлено, что ФНО- α , продуцирующийся в жировой ткани, является одним из главных факторов, отвечающих совместно с адипонектином и лептином не только за формирование инсулинорезистентности, дислипидемии, но и за дисфункцию β -клеток ПЖ [28]. Установлено, что он угнетает экспрессию генов, участвующих в метаболизме глюкозы, и повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот в печени. На активацию продукции ФНО- α влияет и концентрация такого адипокина, как апелин, который, по данным Л. В. Журавлевой и соавт. (2015), может быть вовлечен в процессы, регулирующие ремоделирование ПЖ при ХП, сочетающимся с ожирением и СД 2 типа [8].

Исследования последних лет призваны определить роль адипокинов в развитии и прогрессировании сочетанной патологии ХП с ожирением, СД 2 типа, а также рака ПЖ, поскольку они не просто являются пассивным резервом энергетических ресурсов в форме триглицеридов, но и полноценным эндокринным органом. В связи с этим жировая ткань рассматривается как эндо- и паракринный орган, принимающий участие в регуляции чувствительности тканей к инсулину и состояния углеводного и липидного обмена, в иммунном ответе, ангиогенезе.

Полагают, что значение лептина как многофункционального белка состоит в предупреждении развития липотоксичности, отложения липидов в тканях. Его дефицит способствует накоплению липидов в миоцитах и гепатоцитах, что может быть одной из причин стеатоза. Спектр его влияния широк и распространяется на гемопоэз, деятельность щитовидной железы, секрецию инсулина, функции иммунной системы, синтез ростовых факторов, фиброз тканей. Он обладает противоапоптотической активностью, опосредованно активирует фактор роста эндотелия сосудов. Рецепторы лептина (Ob-R) относятся к классу семейства цитокинов [30]. Концентрация гормона при ожирении повышена, в отличие от концентрации адипонектина.

Активность резистина проявляется при наличии ФНО- α , ИЛ-6, то есть при воспалении, в том числе хроническом. Рядом авторов установ-

лено підвищення резистина при толерантності к глюкозе, но тільки при умови підвищення рівня адипонектина, і частіше такої феномен зустрічається у жінок з ожирінням, інсуліно-резистентністю і компенсаторної гіперінсулінемією [4]. По-тому деякі автори про-дложили розглядати рівень резистина в качестві маркера розвитку ожиріння і інсуліно-резистентності [32].

Таким образом, потенціальними общими механізмами, зв'язуючими розвиток і персистенцію хронічного панкреатита, ожиріння, СД 2 типу при їх поліморбидності, являються хронічне низкоінтенсивне системне запалення, яке визначає і змінює характер і розвиток інсулінорезистентності, дислі-

пидемії, дисбаланса в регуляції адипоцитокінов, в тому числі з участієм каннабіоїдної системи. Клінічеські такі порушення можуть проявляються неалкогольної жирової хворобою печені і ПЖ в відповідуючій послідовальності: стеатоз — стеатогепатит ілі стеатопанкреатит з послідуєчим формувальєм фіброза, цирроза і рака відповідуючій органів [35]. Така закономірність просліджується при СД 2 типу, що зв'язує з розвитком і прогресивувальєм стеатопанкреатита. Даліньшійє дослідувальє, розкривальючі механізми розвитку стеатопанкреатита при поліморбидності з ожирінням, СД 2 типу, можливо, допоможуть в профілакціє неких форм рака ПЖ, зв'язанних з ендокринними розстройствальми.

Список литературы

1. Бабінець Л. С., Квасницька О. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнокуріння у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень // Вестн. клубу панкреатол. — 2013. — № 4 (17). — С. 6—7.
2. Бабінець Л. С., Назарчук Н. В. Підшлункова залоза, хронічний панкреатит і трофологічна недостатність: етіологічні, патогенетичні та клінічні аспекти // Здоров'я України. Гастроентерол., гепатол., колопроктол. — 2015. — № 2 (36). — С. 56—57.
3. Бондаренко О. А. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения // Вестн. клубу панкреатол. — 2011. — № 3 (12). — С. 31—33.
4. Вербовой А. Ф., Скудаева Е. С. Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе // Мед. альманах. — 2011. — № 5 (18). — С. 164—166.
5. Губергриц Н. Б., Лобас Е. В. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных с сочетанием хронических алкогольных гепатита и панкреатита, протекающих на фоне ожирения // 36. наук. праць «Проблеми військової охорони здоров'я». — К., 2006. — Вип. 15. — С. 107—111.
6. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. — Донецк: Лебедь. — 2011. — 464 с.
7. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н., Бондаренко О. А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. — Донецк: Лебедь. — 2013. — 236 с.
8. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Вплив адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу // Практ. лікар. — 2015. — № 1 (13). — С. 76—82.
9. Ковалева О. Н. Предиабет — диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии // Здоров'я України. — 2012. — № 1. — С. 24—25.
10. Коржов В. И., Жадан В. Н., Коржов М. В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной системы защиты (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 3—19.
11. Мішук В. Г., Соропад К. М. Рівень колагену 1 типу і непрямых маркерів фіброзу у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та цирозу печінки класу А та В за класифікацією Чайльда—П'ю // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 3 (83). — С. 15—21.
12. Лещенко І. В., Шевчук В. Г., Суходоля С. А., Фалаєва Т. М. Патолофізіологічна роль ожиріння у розвитку захворювань підшлункової залози // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. — 2013. — № 2, Т. 17. — С. 499—504.
13. Передерий В. Г., Ткач С. М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. — Винница: СПД Коштелянов А. И. — 2011. — 776 с.
14. Расин М. С. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 3 (83). — С. 105—112.
15. Смирнова А. В., Трубицина И. Е. Панкреатит. Нарушение микроциркуляции // Вестн. клубу панкреатол. — 2014. — № 1 (22). — С. 24—28.
16. Стародуб Є. М., Галицький В. А. Апоптоз та його роль при гастроентерологічних захворюваннях // Сучасна гастроентерол. — 2002. — № 1. — С. 41—42.
17. Титов В. Н. С-реактивный белок — вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 6. — С. 3—17.
18. Христин Т. Н. Поджелудочная железа: что свидетельствует в пользу участия в адаптивных процессах организма // Укр. мед. альманах. — 2008. — Т. 11, № 2. — С. 194—196.
19. Христин Т. Н. Персистенция хронической воспалительной реакции, ее роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы // Лікарська справа / Врачебное дело. — 2014. — II (1131) листопад. — С. 3—10.
20. Чернобровий В. М., Феджага І. В. Роль шлункової секреції в патогенезі хронічного панкреатиту // Буковин. мед. вісник. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 156—161.
21. Шварц Я. Ш. Гипотеза о возможной роли эндотоксинемии в атерогенезе // Вопросы атерогенеза / Ред. Ю. П. Никитин. — Новосибирск, 2005. — С. 372.
22. Battistoni S., Kloting I., Cifani C. et al. Gender differences in Nociceptin/Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Aqouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of t5he cocaine-and amphetamine-regulated transcript system // Genes Nutr. — 2011. — N 6 (2). — P 197—202.
23. Blomgren K., Sundstron A., Steineck G. Obesity and treatment of diabetes with glybunde may both be risk factors for acut pancreatitis // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 2. — P. 298—302.
24. Diano S., Liu Z. M., Jeong J. K. et al. Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity // Nat. Med. — 2011. — N 17 (9). — P. 1121—1127.

25. Gukovsky I., Gukovskaya A.S., Blinman T.A. et al. Early NF- κ B activation is associated with hormone-induced pancreatitis // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275. — P. 1402–1414.
26. Han S., Englander E.W., Gomes G.A. et al. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice // *Am. J. Physiol.* — 2013. — Vol. 305. — P. 139–150.
27. Kiral F., Ulutas P.A., Fidanci U.R. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats exposed to cigarette smoke // *Ankara Univ. Vet. Fac. Derg.* — 2008. — P. 145–148.
28. Krysiak R., Handzlik-Orlik G., Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases // *Eur. J. Nutr.* — 2012. — Vol. 551, N 5. — P. 513–528.
29. Merle J.V., Haas V., Burghardt R. et al. Agouti-related protein in patients with acute and weight restored anorexia nervosa // *Psychol. Med.* — 2011. — N 41 (10). — P. 2183–2192.
30. Myers M.G., Heysfield S.B. Defining clinical leptin resistance — challenges and opportunities // *Cell. Metab.* — 2012. — Vol. 15, N 2. — P. 150–156.
31. Poritsanos N.J., Mizuno T.M., Lautatzis M.E., Vrontakis M. Chronic increase of circulating galanin levels induced obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome // *J. Obes.* — 2009. — N 33 (12). — P. 1381–1389.
32. Fargnoli J.L., Sun Q., Olenczuk D. et al. Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — N 162 (2). — P. 281–288.
33. Sheppard K.M., Padmanabhan V., Coolen Lechman M.N. Prenatal programming by testosterone of hypothalamic metabolic control neurons in the ewe // *J. Neuroendocrinol.* — 2011. — N 23 (5). — P. 401–411.
34. Sternson S.M. Metabolism: let them eat fat // *Nature.* — 2011. — Vol. 477 (7363). — P. 166–167.
35. Wu Q., Chen G., Wu W.M. Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocarcinoma: a case-control study in China // *Digestion.* — 2012. — Vol. 86 (4). — P. 294–301.

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христич, Я. М. Телекі

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Хронічний панкреатит у поєднанні з ожирінням, метаболічним синдромом: можливі спільні механізми розвитку

У статті висвітлено значення хронічного генералізованого низькоінтенсивного запалення в розвитку поліморбідності таких захворювань, як хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет 2 типу. Також описано механізми розвитку та прогресування хронічного низькоінтенсивного запалення, що має місце при всіх трьох захворюваннях, участь оксидативного стресу, системи антиоксидантного захисту, цитокінової ланки, зокрема адипокінової, панкреатичних пептидів, деяких кишкових регуляторних пептидів у розвитку порушень ліпідного і вуглеводного обміну у пацієнтів з даною поліморбідністю. Розглянуто необхідність подальших досліджень з метою виробити рекомендації для клінічної практики.

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, хронічне низькоінтенсивне запалення, адипокіни, кишкові регуляторні пептиди.

D. O. Gontsaryuk, T. M. Hristich, Y. M. Teleki

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Chronic pancreatitis combined with obesity, metabolic syndrome: possible common mechanisms of development

The authors elucidated the importance of chronic generalized lowgrade inflammation in the development of such polymorbidity as chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes mellitus. Moreover, the mechanisms of development and progression of chronic lowgrade inflammation in the course of all three diseases have been described, as well as participation of oxidative stress, antioxidant defense system, cytokine system, including adipokines, pancreatic peptide, a number of intestinal regulatory peptides in the development of lipid and carbohydrate metabolism in patients with this polymorbidity. The necessity has been outlined for further investigations aimed on the working out recommendations for the clinical practice.

Key words: chronic pancreatitis, type 2 diabetes, obesity, chronic lowgrade inflammation, adipokines, intestinal regulatory peptides.

Контактна інформація

Гонцарюк Дмитро Олександрович, к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини

E-mail: difess@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2016 р.